

В.Ф. Сагач, Т.В. Шиманська, Ю.В. Гошовська

## Вплив стимуляції та блокади синтезу ендогенного сірководню на функцію серця в умовах ішемії–реперфузії

*В дослідженнях на ізольованих серцях щурів, що перфузували за методом Лангендорфа, вивчали ефекти стимуляції синтезу і блокади ендogenous сірководню при ішемії–реперфузії міокарда (20 хв / 40 хв). За 30 хв до початку експерименту внутрішньоочеревинно вводили попередник синтезу ендogenous сірководню L-цистеїну (121 мг / кг). За аналогічною схемою його застосовували через 10 хв після введення DL-пропаргілгліцину (11,3 мг / кг; «Sigma», США) – інгібітора цистатіонін- $\gamma$ -ліази – ферменту, який синтезує сірководень з L-цистеїну. Ступінь порушення проникності мітохондріальних мембран – утворення мітохондріальних пор – оцінювали за вивільненням у коронарне русло мітохондріального фактора ( $\lambda = 250$  нм). Показано, що стимуляція синтезу ендogenous сірководню за допомогою введення щуром його попередника L-цистеїну зменшує реперфузійні порушення функції серця порівняно з контрольними щурами. Введення L-цистеїну на тлі блокади цистатіонін- $\gamma$ -ліази за допомогою DL-пропаргілгліцину справляло потужний кардіопротекторний ефект при ішемії–реперфузії, що проявлявся в істотному зменшенні реперфузійних порушень кардіодинаміки і скоротливої функції міокарда, підвищенні ефективності метаболізму кисню. Одним із шляхів позитивного впливу комбінованої дії DL-пропаргілгліцину і L-цистеїну стало запобігання утворенню мітохондріальних пор.*

*Ключові слова: сірководень, L-цистеїн, DL-пропаргілгліцин, ізольоване серце, ішемія–реперфузія, мітохондріальна пора.*

### ВСТУП

Питання механізмів порушень у серцево-судинній системі при ішемії–реперфузії залишається нез'ясованим, незважаючи на чисельні дослідження останніх десятиліть [8]. Попередження цих порушень надзвичайно актуальне, особливо для хірургічної клініки серцево-судинних захворювань. В останні роки з'явилася можливість подивитися на цю проблему під кутом зору з'ясування ролі нового газового трансмітера – сірководню. Встановлено, що він синтезується в організмі з L-цистеїну за допомогою трьох ферментів – цистатіонін- $\gamma$ -ліази, цистатіонін- $\beta$ -синтази і 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази, які експресуються в тканинах серцево-судинної, нервової системи та в мітохондріях відпо-

відно. Сірководень відіграє суттєву роль як в фізіологічних реакціях, так і при розвитку багатьох патологічних станів [9, 21], зокрема в порушеннях діяльності серця і судинного тону при ішемії–реперфузії [10, 17]. Показано, що введення донора сірководню істотно попереджує пошкодження міокарда при ішемії–реперфузії [6, 7, 17, 19] за рахунок протиапоптотичної і протизапальної його дії. Підвищення концентрації ендogenous сірководню також можна досягти не тільки введенням його донорів, але і за допомогою застосування попередника його синтезу L-цистеїну [15]. Відомо, що останній здатний зменшувати негативний вплив ішемії–реперфузії на міокард, а саме обмежувати зону інфаркту [11], збільшувати активність супероксиддисмутази та пригнічувати продукцію

активних форм кисню (АФК) [20]. Отже, L-цистеїн може використовуватися клітиною для синтезу сірководню, який відіграє роль тригера у кардіопротекторних механізмах міокарда.

Мета нашої роботи – з'ясувати ефекти стимуляції та блокади синтезу ендogenous сірководню на функцію серця в умовах ішемії–реперфузії.

## МЕТОДИКА

Експерименти проводили згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986).

Кардіодинаміка ізольованого серця. На ізольованих серцях щурів лінії Вістар масою 350–400 г здійснювали ретроградну перфузію коронарних судин при постійному тиску 75 мм рт. ст., 37°C, аерації карбогеном (95% O<sub>2</sub> і 5% CO<sub>2</sub>) розчином Кребса-Хензелейта такого складу (ммоль/л): NaCl – 118; KCl – 4,7; MgSO<sub>4</sub> – 1,2; NaHCO<sub>3</sub> – 24; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2; глюкоза – 10; CaCl<sub>2</sub> – 2,5. Тиск, що розвивається в порожнині лівого шлуночка (ТЛШ), його першу похідну  $dP/dt_{max}$  і  $dP/dt_{min}$ , кінцево-діастолічний тиск (КДТ) вимірювали тензодатчиком 746 («Мінгограф-82», Elema, Швеція) і реєстрували цифровий сигнал за допомогою програмного забезпечення Global Lab 2.0. Коронарний потік визначали як об'єм розчину, що відтікав від серця за 1 хв. Розраховували інтенсивність скоротливої функції (ІСФ) як добуток тиску, що розвивається в лівому шлуночку, і частоти серцевих скорочень (ЧСС). Для розрахунку споживання кисню міокардом на газоаналізаторі BMS 3 Mk 2 (Данія) електродом Кларка вимірювали напруження кисню у пробах розчину, що притікав до серця і відтікав від нього через катетер у легеневому стовбурі. Кисневу вартість роботи серця розраховували як співвідношення споживання кисню до ІСФ.

Ішемію–реперфузію серця моделювали за допомогою повного припинення перфузії коронарних судин протягом 20 хв. Під час іше-

мії серця занурювали у перфузійний розчин (t=37°C). Зміни досліджуваних показників реєстрували до ішемії і протягом 40 хв після відновлення перфузії коронарних судин.

Для оцінки ступеня проникності мітохондріальних мембран і виявлення мітохондріального фактора, який зумовлює характерний пік екстинкції при довжині хвилі 245–250 нм і може бути маркером відкриття мітохондріальних пор в умовах *in situ* та *in vivo*, за допомогою спектрофотометра ( $\lambda = 230\text{--}260$  нм) реєстрували оптичну густину розчину, що відтікав від серця до ішемії і за 1 хв реперфузії [2].

Проводили наступні серії експериментів: I. – контрольна ішемія–реперфузія, II – ішемія–реперфузія на фоні внутрішньоочеревинного введення L-цистеїну («Sigma», США) у концентрації 121 мг/кг, III – ішемія–реперфузія на фоні послідовного внутрішньоочеревинного введення водного розчину DL-пропаргілгліцину («Sigma», США) – інгібітора цистатіонін- $\gamma$ -ліази – у концентрації 11,3 мг/кг і через 10 хв L-цистеїну. Через 30 хв після останнього введення препаратів продовжували експеримент в умовах ізольованого серця.

Статистичну обробку результатів здійснювали за програмою Origin 6.1 і виражали у вигляді середнього  $\pm$  стандартне відхилення. Достовірність змін показників розраховували за допомогою критерію t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати наших досліджень свідчили, що ізольовані серця щурів, яким за 30 хв до початку експерименту вводили L-цистеїн, легше долали ішемічно–реперфузійне навантаження, ніж серця контрольних тварин. При цьому характер змін досліджуваних показників в обох серіях експериментів був практично ідентичним (рис. 1). Максимальний позитивний ефект L-цистеїну відмічали на 10-й хвилині реперфузії, коли ступінь зниження ТЛШ (див. рис. 1, а) і скоротливої активності міокарда (див. рис. 1, в) був

меншим, ніж у контрольній серії. На відміну від донора сірководню NaHS [6] L-цистеїн в наших експериментах знижував вихідний рівень коронарного потоку (див.рис. 1, б), однак споживання кисню міокардом при цьому достовірно не змінювалося, що свідчило про інтенсифікацію процесів утилізації кисню. Тобто при введенні L-цистеїну спостерігали більш ефективне використання кисню, що підтверджувалося зменшенням кисневої вартості роботи серця на 20 %. Цей ефект зберігався і протягом реперфузії (рис. 2).

Ми припустили, що за аналогією з NaHS оптимізація кисневого обміну зумовлена впливом L-цистеїну на проникність мітохондріальних мембран. Відомо, що NaHS сприяє запобіганню процесу утворення мітохондрі-

альних пор і зменшує чутливість мітохондріальних мембран до індуктора їх відкриття – іонів кальцію [4, 6, 7]. В експериментах на суспензії мітохондрій серця Струтинською та співавт. [4] було показано, що в порівнянні з NaHS дія L-цистеїну була більш ефективною щодо запобігання кальційіндукованого відкриття мітохондріальної пори: спостерігали збільшення на порядок концентрації  $Ca^{2+}$ , яка викликала набухання мітохондрій у серці шурів. Це пов'язують з можливим залученням L-цистеїну в ендogenous шляхи синтезу сірководню, а також з його антиоксидантними властивостями.

Таким чином, внутрішньоочеревинне введення L-цистеїну справляло певний позитивний вплив на функціонування серця, який

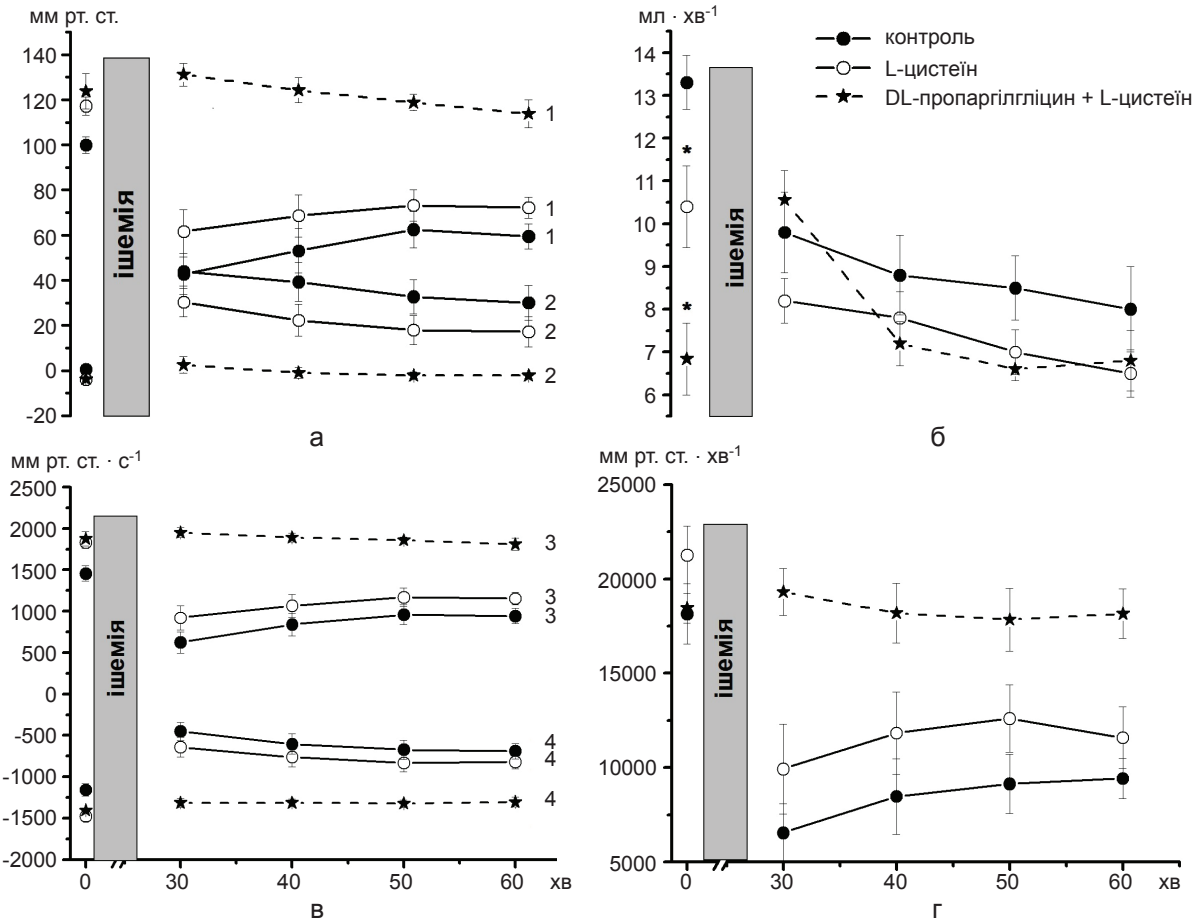


Рис. 1. Зміни показників кардіодинаміки при реперфузії міокарда у контрольних умовах і після застосування L-цистеїну при комбінації з DL-пропаргілгліцином і без нього: а – розвинутий (1) і кінцево-діастолічний тиск (2) у лівому шлуночку; б – коронарний потік; в – швидкість скорочення (3) і розслаблення (4) міокарда; г – інтенсивність скоротливої функції серця

проявлявся у зменшенні ішемічно-реперфузійних порушень його роботи.

Для підтвердження кардіопротекторного ефекту L-цистеїну на наступному етапі роботи використовували інгібітор цистатіонін- $\gamma$ -ліази DL-пропаргілгліцин. Несподіваним для нас було те, що застосування L-цистеїну на фоні DL-пропаргілгліцину перед ішемією-реперфузією мало потужний захисний вплив на міокард, що істотно перевищував такий після введення самого L-цистеїну (див. рис. 1). Спостерігали значне попередження реперфузійних порушень усіх досліджуваних показників функціонального стану серця. До кінця реперфузійного періоду була зареєстрована достовірна різниця між серіями експериментів щодо змін ТЛШ ( $92 \pm 5,3$  % вихідного рівня порівняно з  $30 \pm 9,4$  % у контрольній серії, див. рис. 1, а), швидкості скорочення ( $96,0 \pm 4,0$  % щодо  $64,7 \pm 9,8$  % у контрольній серії) і розслаблення міокарда ( $92,95 \pm 4,5$  % порівняно з  $59,6 \pm 13,3$  % у контролі,  $P < 0,01$  див. рис. 1, в). КДТ практично не змінювався, а ІСФ через 40 хв реперфузії відновлювалася до  $98,3 \pm 7,2$  % (див. рис. 1, г).

Найбільший інтерес становила динаміка коронарного потоку протягом реперфузії. На відміну від контрольної серії, коли спостерігалось лавиноподібне зменшення коронарного потоку після відновлення перфузії,

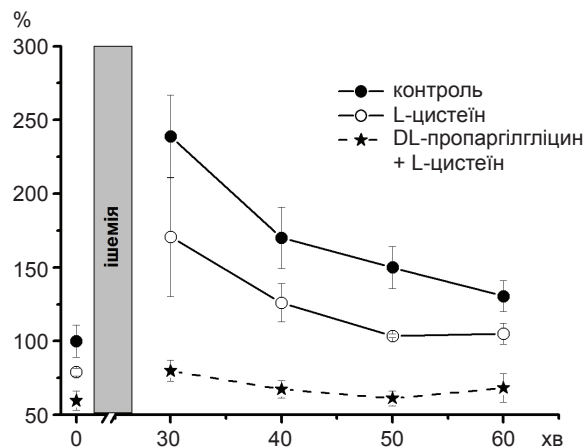


Рис. 2. Вплив L-цистеїну і DL-пропаргілгліцину на зміни кисневої вартості роботи серця при ішемії-реперфузії

спільна дія L-цистеїну і DL-пропаргілгліцину супроводжувалася істотним його підвищенням до 10-ї хвилини реперфузії порівняно з вихідним рівнем (див. рис. 1, б). Ми виявили, що L-цистеїн як сам по собі, так і на тлі дії DL-пропаргілгліцину зменшував вихідний рівень коронарного потоку. Цілком імовірно, що підвищення тону коронарних судин при блокаді синтезу сірководню стимулювало запуск механізмів розслаблення, одним з яких може бути активація синтезу оксиду азоту. У такому разі останній відіграє роль прекондиторера при ішемії-реперфузії. Раніше нами було показано, що оксид азоту не тільки модулює тонус судин, але і впливає на роботу дихального ланцюга мітохондрій, виступає інгібітором утворення мітохондріальних пор, які багато в чому зумовлюють ступінь реперфузійних порушень функції міокарда [5]. Дійсно, після послідовного введення DL-пропаргілгліцину і L-цистеїну киснева вартість роботи серця тварин під час реперфузії практично не змінювалася, в той час як у контрольній групі цей показник зростав у 2,4 раза (див. рис. 2). Це свідчило про більш ефективне використання кисню міокардом тварин, що отримали запропоновану комбінацію сполук.

Зниження реперфузійних порушень функції серця під впливом DL-пропаргілгліцину і L-цистеїну корелювало з кількістю мітохондріального фактора, який вивільнювався у коронарне русло і опосередковано свідчив про ступінь проникності мітохондріальних мембран. Приріст густини поглинання відтікаючого від серця під час реперфузії розчину був удвічі меншим, ніж у контрольній серії, що підтверджує протекторний вплив DL-пропаргілгліцину і L-цистеїну при ішемії-реперфузії (рис. 3).

Таким чином, результати досліджень свідчили, що блокада перетворення L-цистеїну у сірководень за допомогою DL-пропаргілгліцину призводила до істотного зменшення ступеня реперфузійних порушень функції серця та його кисневого обміну.

Застосування цих сполук перед ішемією–реперфузією сприяло зменшенню проникності мітохондріальних мембран у міокарді тварин при реперфузії, що давало можливість серцю ефективніше використовувати кисень, зберегти енергосинтезувальну функцію мітохондрій і протистояти руйнівним наслідкам окисного стресу.

Утворення надмірної кількості активних форм кисню при різкому відновленні кровопостачання ішемізованих ділянок міокарда є основним пошкоджувальним фактором при реперфузії, що супроводжується розвитком оксидативного стресу [17]. При цьому значно порушується тканинне дихання і АТФ-синтезувальна функція мітохондрій, а відтак погіршується скоротлива активність серця [8]. Це відбувається внаслідок відкривання під впливом АФК або іонів кальцію мітохондріальної пори, що як відомо супроводжується вивільненням з мітохондрій значної кількості вільних радикалів і розвитком оксидативного стресу і підтверджується кардіопротективною дією сполук, які мають інгібуючий вплив на неї [3, 18].

Одним із шляхів захисного ефекту блокади синтезу сірководню може бути стимуляція утворення оксиду азоту або спрямування перетворення L-цистеїну за іншими метаболічними шляхами, а саме підвищення синтезу

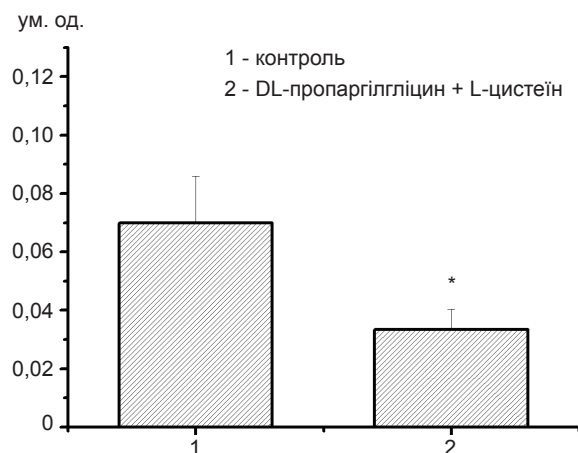


Рис. 3. Вплив L-цистеїну і DL-пропаргілглїцину на оптичне поглинання розчину, що відтікав від серця за 1-шу хвилину реперфузії. \*  $P < 0,05$

сірководню в мітохондріях або утворення глутатіону. Отримані нами результати підтверджують припущення про участь оксиду азоту в реалізації кардіопротекторного ефекту при застосуванні DL-пропаргілглїцину і L-цистеїну. Літературні дані свідчать, що сірководень може взаємодіяти з оксидом азоту з утворенням тіолчутливої молекули типу HNO і розвитком позитивного інотропного ефекту [22]. Однак існують повідомлення, що оксид азоту не задіяний у реакціях релаксації, зумовлених впливом сірководню [16].

Не виключена можливість саме такого перебігу подій: цілком імовірно, що в разі пригнічення активності цистатіонін- $\gamma$ -ліази DL-пропаргілглїцином, під дією якої з L-цистеїну утворюється сірководень, стимулюється активність іншого ферменту синтезу сірководню – 3-меркаптопіруватамінотрансферази (3MST), і саме синтезований цим шляхом сірководень зумовлює захисний ефект. Виявлено, що  $H_2S$ , який продукується 3MST, що локалізована головним чином в мітохондріях, зменшує генерацію активних форм кисню в цих органелах [13]. Це питання потребує подальших досліджень.

Вживання клітин і відновлення їх функцій при окисному стресі багато в чому залежить від активності антиоксидантної системи. Сучасні наукові дані та результати власних досліджень свідчать, що використання тролоксу, мелатоніну, коензиму  $Q_{10}$ , які мають антиоксидантні властивості і виступають блокаторами утворення мітохондріальних пор, зменшує реперфузійні порушення функції серця, але не до повного її відновлення, що практично спостерігалось в наших експериментах з L-цистеїном [1, 3]. Більш важливим є стимуляція власної антиоксидантної системи кардіоміоцитів, яка може забезпечити повноцінне відновлення скоротливої функції серця в реперфузійний період.

Ми припускаємо, що застосування L-цистеїну на тлі попереднього введення DL-пропаргілглїцину давало змогу активізувати захисні властивості міокарда через спряму-

вання метаболічних шляхів перетворення L-цистеїну в антиоксидантні сполуки, а саме – глутатіон. Підтвердженням цього є повідомлення про  $H_2S$ -опосередкований захист клітин, пов'язаний з поліпшенням балансу між відновним і окисненим глутатіоном (GSH /GSSG) [12, 14]. Крім того, на моделі ішемії-реперфузії печінки показано, що  $H_2S$  інгібує апоптоз за допомогою збільшення експресії білка теплового шоку (HSP-90) і Bcl-2, антиапоптотичного протеїну, який запобігає вивільненню цитохрому c. Автори свідчать, що сірководень захищає клітини активацією антиоксидантних і антиапоптотичних сигнальних шляхів [12]. Отже, на наш погляд, введення L-цистеїну на фоні інгібування цистатіонін- $\gamma$ -ліази перед ішемією–реперфузією запускає у клітинах потужний захисний механізм, в якому можуть брати участь оксид азоту, глутатіон і сірководень, синтезований 3MST.

Таким чином, стимуляція синтезу ендogenous сірководню за допомогою застосування його попередника L-цистеїну, призвела до зменшення реперфузійних порушень функції міокарда. L-цистеїн, що вводився на тлі блокади цистатіонін- $\gamma$ -ліази – одного з ферментів його синтезу – за допомогою DL-пропаргілгліцину, активізував такі метаболічні шляхи, що давало можливість серцю з легкістю справлятися з ішемічно-реперфузійним навантаженням.

## ВИСНОВКИ

1. Стимуляція синтезу ендogenous сірководню через внутрішньоочеревинне введення шурам його попередника L-цистеїну зменшувала ступінь реперфузійних порушень функції серця порівняно з контрольними шурами.

2. Введення L-цистеїну на тлі блокади цистатіонін- $\gamma$ -ліази - одного з ферментів його синтезу - за допомогою DL-пропаргілгліцину мало ще потужніший кардіопротекторний ефект при ішемії-реперфузії, що проявлявся в істотному зменшенні реперфузійних порушень кардіодинаміки та скоротливої функції

міокарда, а також збільшувало ефективність кисневого метаболізму.

3. Одним зі шляхів позитивного впливу комбінованої дії DL-пропаргілгліцину і L-цистеїну було запобігання утворенню мітохондріальних пор.

**В.Ф. Сагач, Т.В. Шиманская, Ю.В. Гошовская**

## **ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ И БЛОКАДЫ СИНТЕЗА ЭНДОГЕННОГО СЕРОВОДОРОДА НА ФУНКЦИЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ**

В опытах на изолированных сердцах крыс, перфузируемых по методу Лангендорфа, изучали эффекты стимуляции синтеза и блокады эндогенного сероводорода при ишемии-реперфузии миокарда (20 мин / 40 мин). За 30 мин до начала эксперимента внутривенно вводили предшественник синтеза эндогенного сероводорода L-цистеин (121 мг/кг). По аналогичной схеме L-цистеин применяли через 10 мин после введения DL-пропаргилглицина (11,3 мг/кг; «Sigma», США) – ингибитора цистатіонін- $\gamma$ -ліази – фермента, синтезирующего сероводород из L-цистеина. Степень нарушения проницаемости митохондриальных мембран – образование митохондриальных пор – оценивали по высвобождению в коронарное русло митохондриального фактора ( $\lambda = 250$  нм). Показано, что стимуляция синтеза эндогенного сероводорода путем введения крысам его предшественника L-цистеина уменьшала реперфузионные нарушения функции сердца по сравнению с контрольными крысами. Введение L-цистеина на фоне блокады цистатіонін- $\gamma$ -ліази с помощью DL-пропаргилглицина оказывало мощный кардиопротекторный эффект при ишемии-реперфузии, выражавшийся в существенном уменьшении степени реперфузионных нарушений кардиодинамики и сократительной функции миокарда, повышении эффективности метаболизма кислорода. Одним из путей позитивного влияния комбинированного действия DL-пропаргилглицина и L-цистеина явилось предотвращение образования митохондриальных пор.

Ключевые слова: сероводород, L-цистеин, DL-пропаргилглицин, изолированное сердце, ишемия–реперфузия, митохондриальная пора.

**V.F. Sagach, T.V. Shimanskaya, Y.V. Goshovska**

## **EFFECTS OF STIMULATION AND BLOCKADE OF THE SYNTHESIS OF ENDOGENOUS HYDROGEN SULFIDE AT MYOCARDIAL ISCHEMIA-REPERFUSION**

In experiments on isolated rat hearts, perfused according to Langendorff method, the effects of stimulation of the synthesis

and blockade of endogenous hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion (20min/40min) was studied. L-cysteine (121 mg / kg), precursor of endogenous hydrogen sulfide was injected intraperitoneally 30 minutes before the experiment without and within 10 minutes after administration of DL-propargylglycine (11.3 mg / kg) ("Sigma", USA) - inhibitor of cystathionine- $\gamma$ -lyase. The heart function was assessed by measuring the LVDP, dP/dt, coronary flow, heart rate. The opening of mitochondria permeability transition (MPT) pore was estimated by releasing of a stable factor with UV absorbance ( $\lambda_{\max}$  250 nm) into the coronary outflow probes during the initial phase of reperfusion. Administration L-cysteine was accompanied by a decrease of reperfusion disorders in cardiac function compared to control rats. The results showed that L-cysteine pretreated hearts against the blockade of cystathionine- $\gamma$ -lyase with DL-propargylglycine exerted a powerful cardioprotective effect in ischemia-reperfusion injury. Significant post-ischemic recover of heart function and improving the efficiency of oxygen metabolism was accompanied with tiny quantity of mitochondrial factor releasing comparing to I/R group. Positive influence of the combined DL-propargylglycine and L-cysteine action was the prevention of MPT pore opening.

Key words: hydrogen sulfide, L-cysteine, DL-propargylglycine, isolated heart, ischemia-reperfusion, mitochondrial permeability transition pore.

*O.O.Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Попередження постреперфузійних порушень функції серця та неефективного використання кисню за допомогою інгібіторів мітохондріальної пори // Фізіол. журн. – 2002. – **48**, №6. – С. 3–9.
- Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточій С.М. Фактор, який вивільнюється під час реперфузії ішемізованого серця, може бути маркером відкриття мітохондріальної пори // Там само. – 2003. – **49**, №4. – С. 6–12.
- Сагач В.Ф., Вавілова Г.Л., Рудик О.В., Добровольський Ф.В., Шиманська Т.В., Медведєв О.С. Інгібування мітохондріальної пори як один із механізмів кардіопротекторної дії коензиму Q10 // Там само. – 2007. – **53**, №4. – С. 34–41.
- Струтинська Н.А., Семенихіна О.М., Чорна С.В., Вавілова Г.Л., Сагач В.Ф. Сірководень пригнічує кальційіндуковане відкриття мітохондріальної пори у серці дорослих і старих щурів // Там само. – 2011. – **57**, №6. – С. 3–13.
- Шиманская Т.В., Ф.В.Добровольский, Г.Л.Вавилова, Н.А.Струтинская, Е.В.Рудик, Сагач В.Ф. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии-реперфузии изолированного сердца // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – **95**, №1. – С.28–37.
- Шиманська Т.В., Гошовська Ю.В., Семенихіна О.М., Сагач В.Ф. Вплив сірководню на реакції ізолюваного серця щурів при навантаженні об'ємом і ішемії-реперфузії // Фізіол. журн. – 2012. – **58**, № 6. – С.57–66.
- Шиманская Т.В., Струтинская Н.А., Вавилова Г.Л., Гошовская Ю.В., Семенихіна Е.Н., Сагач В.Ф. Циклоспорин А-чувствительная митохондриальная пора как мишень кардиопротекторного действия донора сероводорода // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2013. – **99**, №2. – С.261–272.
- Camara A.K.S., Bienengraeber M., Stowe D.F. Mitochondrial approaches to protect against cardiac ischemia and reperfusion injury // Front Physiol. – 2011. – P.2–13.
- Dongo E., Hornyak I., Benko Z., Kiss L. The cardioprotective potential of hydrogen sulfide in myocardial ischemia/reperfusion injury // Acta Physiol. Hung. – 2011. – **98**, №4. – P.369–381.
- Elrod J.W., Calvert J.W., Morrison J., Doeller J.E., Kraus D.W., Tao L., Jiao X., Scalia R., Kiss L., Szabo C., Kimura H., Chow C.W., Lefler D.J. Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – **104**. – P.15560–15565.
- Elsej D.J., Fowkes R.C., Baxter G.F. L-cysteine stimulates hydrogen sulfide synthesis in myocardium associated with attenuation of ischemia-reperfusion injury // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2010. – **15**, №1. – P. 53–59.
- Jha S., Calvert J.W., Duranski M.R., Ramachandran A., Lefler D.J. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2008. – **295**, №2. – P.H801–H806.
- Kimura H. Hydrogen sulfide: Its production and functions // Exp. Physiol. – 2011. – **96**, №9. – P. 833–835.
- Kimura, Y., Goto, Y., Kimura, H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria // Antioxid. Redox Signal. – 2010. – **12**. – P.1–13.
- Lefler C.W., Parfenova H., Basuroy S., Umstor E.S., Fedinec A.L. Hydrogen sulfide and cerebral microvascular tone in newborn pigs // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2011. – **300**. – P.H440–H447.
- Monjok E.M., Kulkarni K.H., Kouamou G., McKoy M., Opere C.A., Bongmba O.N., Njie Y.F., Ohia S.E. Inhibitory action of hydrogen sulfide on muscarinic receptor-induced contraction of isolated porcine irides // Exp. Eye Res. – 2008. – **87**, № 6. – P. 612–616.
- Moody B.F., Calvert J.W. Emergent role of gasotransmitters in ischemia-reperfusion injury // Med. Gas Res. – 2011. – **1**, №1. – P. 3.
- Sagach V.F., Scrosati M., Fielding J., Rossoni G., Galli C., Visioli F. The water-soluble vitamin E analogue Trolox protects against ischaemia/reperfusion damage in vitro and ex vivo. A comparison with vitamin E // Pharmacol Res. – 2002. – **45**, № 6. – P.435–439.
- Simon F., Giudici R., Duy C.N., Schelzig H., Oter S., Gröger M., Wachter U., Vogt J., Speit G., Szabó C., Radermacher P.

- Calzia E. Hemodynamic and metabolic effects of hydrogen sulfide during porcine ischemia/reperfusion injury // Shock. – 2008. – **30**, №4. – P.359–364.
20. Xue M., Cui J., Xia W., Li Y., Qian L.B., Ye Z.G., Wang H.P., Xia Q. Effect of S-allyl-L-cysteine on isolate heart subject to ischemia/reperfusion // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. – 2011. – **27**, №1. – P. 13–17.
21. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed // Physiol.Rev. – 2012. – **92**. – P.791–896.
22. Yong Q.C., Hu L-F., Wang S., Huang D., Bian J.S. Hydrogen sulfide interacts with nitric oxide in the heart: possible involvement of nitroxyl // Cardiovasc Res. – 2010. – **88**, №3. – P.482–491.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ*  
*E-mail: vsagach@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов*  
*до редакції 27.06.2013*